

# Course of disease, fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease

Citation for published version (APA):

Romberg-Camps, M. (2010). *Course of disease, fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20100708mr>

## Document status and date:

Published: 01/01/2010

## DOI:

[10.26481/dis.20100708mr](https://doi.org/10.26481/dis.20100708mr)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

**Summary**



## Summary

Inflammatory Bowel Disease (IBD) comprises a group of inflammatory conditions of the intestine. The major types of IBD are Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). The main difference between CD, UC and IBDU is the location and nature of the inflammatory changes. In some IBD patients, even after careful investigation, the differential diagnosis between CD and UC remains uncertain, this group of patients is referred to as IBD unclassified (IBDU). In this thesis, results regarding disease course, fatigue and Health Related Quality of Life (HRQoL), are reported from a population based IBD cohort located in the South East of the Netherlands, South Limburg (IBD-SL). All IBD patients newly diagnosed between January 1<sup>st</sup>, 1991 and January 1<sup>st</sup>, 2003 (N=1187) in the IBD-SL region were included in this study.

Main focus of the studies presented was to detect changes in diagnostic lag time and incidence rates (including possible seasonal influences) over time in our region (chapter 2), to identify predictive factors at diagnosis and during disease course for the course of disease and outcome in IBD with regard to mortality and recurrences (chapter 3 and 4), to investigate the prevalence and severity of fatigue (chapter 5) and to identify determinants of fatigue and HRQoL in this IBD population (chapter 5 and 6). In **chapter 2** we have shown that there was no significant increase in the total incidence of CD, UC and IBDU in the IBD-SL region during the observation period. However, compared to earlier reports from the central part of the Netherlands and other European countries, the incidence found was relatively high. No seasonal influence was found on rates of incidence, and despite the introduction of new diagnostic techniques, diagnostic lag time did not change. We concluded that the stable incidence rates found could indicate that extrinsic influences, which have modified the epidemiology of IBD in recent years, might have stabilised in the study area. However, continued studies with prospective and comparable registrations of IBD will remain to be extremely important for the understanding of factors contributing to the onset and development of IBD.

In **chapter 3** we report standardized mortality rates (SMR) within the IBD-SL region in the period 1991-2002. Overall mortality in CD, UC and IBDU was comparable to the background population. This was an important observation, as at least in CD an increased SMR has been reported in the majority of other studies. However, disease-specific mortality risk was significantly increased for gastrointestinal causes of death in both CD and UC. We found that CD as well as UC related deaths occurred relatively early after diagnosis and were mostly due to severe attacks of inflammation and/or postoperative complications a finding that confirmed earlier reports in literature. Based on these findings, we suggested that some IBD sub-groups might need intensive follow-up in order to achieve a further decrease of the mortality risk. This regards especially newly diagnosed IBD patients the first year after diagnosis and IBD patients very young or elderly at diagnosis.

In **chapter 4** surgical and non-surgical disease recurrences are described in correlation to phenotypic characteristics at diagnosis. Even though a relatively benign disease course was observed with 10% of patients experiencing no recurrence after diagnosis and around 40% of the patients not using any medication at the end of follow-up (approximately 7 years), we found high recurrence rates especially in the first year after diagnosis for CD, UC as well as IBDU. In CD, small bowel location, stricturing disease, young age at diagnosis and current smoking were all negative predictors for disease recurrence. In UC, with a mean follow-up of 7 years, the colectomy rate was 8.3%. UC patients having an extensive colitis were at risk for recurrent disease and colectomy. Moreover in UC, a high age at diagnosis increased the risk for recurrent disease in the first year, whereas after 2.4 or more years of follow-up, an older age at diagnosis was protective. We concluded that it is of utmost importance to recognize potential negative risk factors for the disease course, helping to identify patients who could profit from early intervention and possibly early aggressive treatment.

In **chapter 5** we investigated the prevalence and severity of fatigue and the impact on HRQoL in IBD patients. Fatigue was assessed by the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), a validated instrument dedicated to measure fatigue in an objective manner. HRQoL was measured using the validated Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) and the Short Form health survey (SF-36). The prevalence of fatigue was very high, resulting in a lowered HRQoL, in which CD patients were affected more than UC patients. Even in patients having quiescent disease, the prevalence of fatigue in CD and UC was 38% and 36% respectively, using the upper 95<sup>th</sup> percentile of the general population as a reference value. In UC, disease activity and anaemia were independent contributors to the level of fatigue, whereas in CD fatigue was mainly influenced by disease activity. In our opinion these findings imply that, in IBD patients, physicians need to be aware of fatigue in order to better understand its impact on the patients and to find means of improving the HRQoL.

In **chapter 6** determinants of fatigue and HRQoL occurring from diagnosis onwards during the disease course were evaluated. Results showed that, even after exclusion of patients with current disease activity and/or anaemia, a more severe disease course independently resulted in worse fatigue scores and lower HRQoL. Especially the number of “all type” recurrences had a negative impact, whereas surgical interventions alone showed almost no effect on fatigue and HRQoL. The use of corticosteroids and immunosuppressives resulted in worse fatigue and HRQoL scores. This implies that patients with repeated exacerbations in the past, who have required more intensive drug treatment, are at risk of developing fatigue and a decreased HRQoL. A clear exception in this was the use of infliximab in CD which ameliorated the outcome. As the presence of fatigue has a major impact on personal functioning and satisfaction, attention on its presence has to be advised even in patients with no current disease activity.

**Chapter 7** provides a general discussion of the implications of the results presented in this thesis and their interrelationship in the context of current literature. An opinion

regarding the follow-up and treatment strategy in a sub-group of patients at risk for a worse outcome is given. Based on the observations in this thesis, one would advise to intensively guard the young and elderly diagnosed IBD patients, those recently diagnosed, and patients having a disease location with high risk for recurrent disease, such as small bowel location with or without stricturing or penetrating disease in CD and extensive colitis in UC. Perhaps in these sub-groups a more aggressive treatment strategy is warranted. Furthermore, a summary regarding fatigue and HRQoL in IBD is provided, with special attention to possible causative mechanisms for the sub-group of patients that have high fatigue scores and impaired HRQoL without current active disease and/or anaemia. Concluding, we hypothesise that there is strong accumulating evidence for a close interplay between disease course, fatigue, HRQoL and social and psychological factors, indicating the relevance of an IBD management based on an integrated “bio-psycho-social” long-term approach.



## Samenvatting





## Samenvatting

Inflammatoire darmziekten, in het engels “Inflammatory Bowel Disease” (IBD) genoemd, worden gekenmerkt door ontstekingen van de darm. De exacte oorzaak van IBD is niet bekend maar is waarschijnlijk multifactoriël met zowel genetisch predisponerende factoren als omgevingsfactoren die een rol spelen. Binnen de inflammatoire darmziekten komen de ziekte van Crohn (CD) en Colitis Ulcerosa (UC) het meeste voor. Het belangrijkste verschil tussen CD en UC betreft de aard van de ontsteking en de locatie hiervan. Bij een aantal IBD patiënten kan er, zelfs na zorgvuldig en uitgebreid onderzoek, geen definitieve diagnose worden gesteld. Bij deze patiënten wordt de diagnose “IBD unclassified” (IBDU) oftewel niet-classificeerbare colitis vastgesteld.

Dit proefschrift beschrijft de ziekte uitkomst van patiënten met IBD in de regio Zuid-Limburg, het “IBD-ZL” cohort. Er is bij alle tussen 1 januari 1991 en 1 januari 2003 nieuw gediagnosticeerde IBD patiënten (N=1187) gekeken naar het ziekte beloop, vermoeidheid en de kwaliteit van leven.

Belangrijkste doelen van de studie waren:

- het bestuderen van veranderingen in de incidentie tussen 1991 en 2002, waarbij eveneens gekeken is of de tijd tussen het ontstaan van klachten en het vaststellen van de diagnose is veranderd in de loop van de jaren en of er sprake was van een seizoensinvloed op de incidentie (hoofdstuk 2)
- het identificeren van factoren die de kans op overlijden en de kans op hernieuwde ziekteactiviteit beïnvloeden. Factoren aanwezig op het moment van het vaststellen van de diagnose dan wel aanwezig gedurende het ziektebeloop werden hiervoor geanalyseerd (hoofdstuk 3 en 4)
- de prevalentie en ernst van moeheidklachten bij IBD patiënten (hoofdstuk 5) en het identificeren van factoren die van invloed kunnen zijn op de vermoeidheid en kwaliteit van leven (hoofdstuk 5 en 6)

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven dat er geen significante stijging is van de CD, UC en IBDU incidentie in de IBD-ZL regio gedurende de observatie periode. Echter de incidentie is nog steeds relatief hoog ten opzichte van eerdere publicaties vanuit Leiden en vanuit andere Europese landen. Er bleek geen invloed van seizoenen te bestaan op de incidentie en ondanks de beschikbaarheid van steeds geavanceerdere technieken voor aanvullende diagnostiek bleek de tijdsduur tussen de start van de klachten en het vaststellen van de IBD diagnose niet te zijn veranderd. We hebben geconcludeerd dat de gevonden stabiele incidentie cijfers mogelijk het gevolg zijn van in de loop van de jaren gelijkblijvende dan wel afgenomen omgevingsfactoren die van invloed zijn op het ontstaan van IBD. Om ook in de toekomst meer over de etiologie en het beloop van IBD te weten te komen blijft het van groot belang om prospectieve, vergelijkbare IBD registraties te continueren.

In **hoofdstuk 3** rapporteren we het gestandaardiseerde overlijdensrisico van patiënten met IBD in de IBD-ZL regio in de periode 1991-2002. Het algemene, totale,

overlijdensrisico voor CD, UC en IBDU was niet verhoogd. Deze bevinding is zeer belangrijk gezien er met name voor CD in de meerderheid van de publicaties een verhoogd risico op overlijden wordt beschreven. Bij nadere analyse bleek wel dat zowel bij CD als bij UC een verhoogd risico bestaat om te overlijden aan een maag/darm gerelateerde oorzaak. Bij de meeste patiënten die overleden door een maag/darm gerelateerde oorzaak was de diagnose IBD nog maar recent gesteld en was het ziektebeloop meestal gecompliceerd (ernstige aanvallen van ontsteking en veel complicaties na chirurgische ingrepen), een bevinding die ook bij eerdere onderzoeken werd vastgesteld. Naar aanleiding van onze uitkomsten zijn wij van mening dat bepaalde IBD subgroepen een intensieve controle behoeven om het risico op overlijden zo mogelijk verder te verminderen. Dit betreft met name de IBD patiënten waarbij de diagnose net is vastgesteld (eerste jaar na diagnose) en de patiënten die heel jong of juist heel oud zijn bij het vaststellen van de diagnose.

In **hoofdstuk 4** is gekeken naar de voorspellende waarde van fenotypische kenmerken bij diagnose op de aanwezigheid van ziekteactiviteit gedurende het verder ziekte beloop, gemeten middels noodzaak tot aanpassen van medicatie (niet-chirurgische opvlamming) of een operatie (chirurgische opvlamming).

Vergeleken met eerder gepubliceerde data bleek in onze populatie over het algemeen het ziekte beloop goedaardig te zijn in termen van het risico op een opvlamming: 10% van de patiënten had geen klachten meer na het stellen van de diagnose en 40% van de patiënten gebruikte geen medicatie meer aan het einde van onze follow-up periode (ongeveer 7 jaar). De kans op een opvlamming was met name groot in het eerste jaar na de diagnose zowel bij CD, UC als IBDU patiënten. Bij CD patiënten bleek het risico op een opvlamming verhoogd bij ontstekingsactiviteit gelokaliseerd in de dunne darm, bij vernauwingen in de darm, bij jonge patiënten en bij patiënten die rookten gedurende het ziektebeloop.

Het percentage van UC patiënten waarbij de gehele dikke darm verwijderd werd gedurende het ziekte beloop was 8.3% (gemiddelde follow-up duur 7 jaar). Het risico op opvlammingen bij UC patiënten was met name aanwezig als de hele dikke darm ontstoken was. Een hoge leeftijd bij UC patiënten op het moment van de diagnose bleek in het eerste jaar een risicofactor te zijn voor het krijgen van een opvlamming, maar na gemiddeld 2.4 jaar follow-up verdween dit risico en bleek oudere leeftijd zelfs te “beschermen” tegen ziekteactiviteit. Het blijft van belang om deze vastgestelde negatieve prognostische factoren bij diagnose te onderkennen zodat patiënten met een potentieel ernstiger ziektebeloop mogelijk eerder dan wel een andere, mogelijk “agressievere”, behandeling kunnen ondergaan.

In **hoofdstuk 5** inventariseerden we hoe vaak vermoeidheid voorkwam in onze IBD populatie en hoe ernstig de vermoeidheidsklachten waren. Tevens hebben we onderzocht wat de invloed van de vermoeidheid was op de kwaliteit van leven van IBD patiënten. Vermoeidheid werd gemeten met behulp van een multidimensionele vermoeidheids index, een gevalideerde vragenlijst die het mogelijk maakt de vermoeidheid in een objectieve schaal weer te geven. De kwaliteit van leven werd met

behulp van twee vragenlijsten vastgesteld, de gevalideerde IBD specifieke kwaliteit van leven vragenlijst (IBDQ) en een meer algemene vragenlijst om de gezondheidstoestand te meten (SF-36). De prevalentie van vermoeidheidsklachten bleek zeer hoog te zijn, resulterend in een lagere kwaliteit van leven. CD patiënten scoorden hierbij slechter dan de UC patiënten. Zelfs bij patiënten zonder ziekteactiviteit was de prevalentie van vermoeidheid bij CD patiënten 38% en bij UC patiënten 36%, waarbij de 95<sup>e</sup> percentiel van de vermoeidheids score van de normale bevolking werd gebruikt als afkapwaarde voor abnormale vermoeidheid. Bij UC patiënten was zowel de ziekte activiteit als de aanwezigheid van een anemie een onafhankelijke bijdragende factor aan de ernst van de gemeten vermoeidheid. Bij CD patiënten werd vermoeidheid met name bepaald door de ernst van de ziekteactiviteit ten tijde van de meting. Het is van groot belang dat artsen zich bewust zijn van vermoeidheid als belangrijk en beperkend symptoom van IBD. Daardoor kunnen er strategieën ontwikkeld worden om de vermoeidheids klachten te verminderen en secundair de kwaliteit van leven van IBD patiënten verbeteren.

In **hoofdstuk 6** is gekeken naar factoren die van invloed zijn op vermoeidheid en de kwaliteit van leven gedurende het gehele ziektebeloop. Zelfs na exclusie van IBD patiënten met ziekte activiteit en/of een anemie op het moment van de vragenlijst, blijkt een ernstiger ziekte beloop te resulteren in meer vermoeidheid en een lagere kwaliteit van leven. Met name het totaal aantal opvlammingen gedurende het ziektebeloop beïnvloedt de uitkomsten negatief, terwijl chirurgische interventies nagenoeg geen invloed hebben. Het gebruik van prednison en immuunsuppressiva resulteerde eveneens in een hogere vermoeidheidsscore en een lagere kwaliteit van leven. Deze bevinding impliceert dat het risico op vermoeidheid zeer hoog is voor een IBD patiënt met meer opvlammingen in het verleden en/of hierbij de noodzaak tot intensievere medicamenteuze behandeling. De enige door ons vastgestelde uitzondering hierop was het gebruik van infliximab gedurende het ziektebeloop bij CD. Gezien het feit dat de aanwezigheid van vermoeidheid van grote invloed is op het persoonlijk functioneren en welbevinden van patiënten, is het ook voor patiënten zonder ziekte activiteit of een anemie van belang hier aandacht aan te blijven besteden.

Ten slotte volgt in **hoofdstuk 7** een discussie over de belangrijkste in dit proefschrift gepresenteerde uitkomsten en de samenhang met de recente literatuur over dit thema. Een mening wordt geponeerd met betrekking tot de follow-up en behandel strategie voor een subgroep van IBD patiënten met een verhoogd risico op een slechtere ziekte uitkomst. Gebaseerde op de bevindingen van dit proefschrift zou ons advies zijn om met name patiënten intensiever te vervolgen die een jonge of oudere leeftijd hebben ten tijde van het stellen van de diagnose, de patiënten die recent gediagnosticeerd zijn en de groep van IBD patiënten met een ziekte locatie die een verhoogd risico geeft voor een opvlamming, zoals dunne darm locatie bij de CD met of zonder stenoserende of fistelvorming en de patiënten met een uitgebreide (pan-colitis) bij UC. Misschien moeten deze “risico” patiënt groepen toch anders, “agressiever”,

behandeld worden. Tevens wordt er een samenvatting gegeven van de huidige kennis omtrent vermoeidheid en kwaliteit van leven bij IBD patiënten. Speciaal wordt hier ingegaan op mogelijk oorzakelijke mechanismen van vermoeidheids symptomen bij IBD patiënten die geen ziekteactiviteit of anemie hebben. Concluderend speculeren we dat er waarschijnlijk een zeer sterke interactie bestaat tussen het ziektebeloop, de kwaliteit van leven, sociale factoren en psychologische factoren. Dit benadrukt het belang van een langdurige, geïntegreerde IBD behandeling gebaseerd op een “bio-psycho-sociaal” model.